

· 经典名方 ·

温经汤对寒凝血瘀型原发性痛经患者血清 PAF 及 β -内啡肽的影响

孙萌，赵阳，杨东霞*

(黑龙江中医药大学附属第二医院，哈尔滨 150001)

[摘要] 目的：观察温经汤对寒凝血瘀型原发性痛经患者血清血小板活化因子(PAF)以及 β -内啡肽影响。方法：选取 2016 年 3 月至 2017 年 12 月黑龙江中医药大学附属第二医院收治的 120 例痛经患者为研究对象，患者按随机数字法被分成对照组和观察组，各 60 例。对照组患者服用布洛芬缓释胶囊，观察组在对照组基础上服用温经汤。对比两组患者治疗前及治疗后的痛经症状积分、临床疗效、血清 PAF 和 β -内啡肽水平和复发情况。结果：治疗后，两组患者痛经症状评分均下降，且观察组患者评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后，观察组患者总有效率 95.00%，高于对照组的 83.33% ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较，治疗后两组患者血清 PAF 水平下降，且观察组患者血清 PAF 低于对照组 ($P < 0.05$)。与本组治疗前比较，两组治疗后血清 β -内啡肽水平上调，且治疗后观察组血清 β -内啡肽高于对照组 ($P < 0.05$)；半年后随访，观察组患者复发 3 例，复发率为 5%；对照组复发 18 例，复发率为 30%。观察组复发率与对照组相比显著降低 ($\chi^2 = 12.987, P < 0.01$)。结论：温经汤治疗寒凝血瘀型原发性痛经能有效降低痛经症状积分，改善临床症状，降低血清 PAF 水平，上调 β -内啡肽浓度，减少复发率，改善患者生活质量，值得推广。

[关键词] 温经汤；寒凝血瘀型原发性痛经；血小板活化因子； β -内啡肽

[中图分类号] R22;R242;R2-031; R287;R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)02-0001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200221

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191008.1629.003.html>

[网络出版时间] 2019-10-09 17:09

Effect of Wenjingtang on Levels of Serum Platelet Activating Factor and β -endorphins in Primary Dysmenorrhea Patients with Cold Stagnation and Blood Stasis Syndrome

SUN Meng, ZHAO Yang, YANG Dong-xia*

(Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Wenjingtang on the levels of serum platelet activating factor (PAF) and β -endorphins in primary dysmenorrhea patients with cold stagnation and blood stasis syndrome. **Method:** The 120 cases of dysmenorrhea treated at Second Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine from March 2016 to December 2017 were selected as the observation subjects, and divided into control group and observation group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The control group was treated with ibuprofen capsules, while the observation group was treated with Wenjingtang and ibuprofen capsules. Dysmenorrhea symptom scores, clinical efficacy, recurrence condition and serum levels of platelet activating factor and β -endorphins were compared before and after treatment. **Result:** After treatment, the dysmenorrhea symptom scores decreased significantly in both groups, and the scores of patients in observation group

[收稿日期] 20190716(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81574015)

[第一作者] 孙萌，博士，主治医师，从事方剂组方配伍规律研究，E-mail:2941840362@qq.com

[通信作者] * 杨东霞，博士，主任医师，从事妇科杂病研究，E-mail:81742337@qq.com

were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the total efficiency in observation group was 95%, which was significantly higher than 83.33% in control group ($P < 0.05$). The level of serum PAF decreased significantly in two groups, and the serum PAF in observation group was significantly decreased compared with control group ($P < 0.05$). The level of serum beta-endorphins in observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). After half a year, the recurrence rate of the observation group was 5%, which was significantly lower than 30% of control group ($\chi^2 = 12.987$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Wenjingtang contributes to the reduction of dysmenorrhea symptoms scores in primary dysmenorrhea patients with cold stagnation and blood stasis syndrome, and can improve the clinical efficacy, reduce the serum PAF level and increase the concentration of β -endorphins, reduce the recurrence rate, improve the quality of life of patients, and it is worth promoting.

[Key words] Wenjingtang; syndrome of cold congealing and blood stasis; primary dysmenorrhea; platelet activating factor; β -endorphins

原发性痛经(PD)是区别于继发性痛经,生殖器官无明显病变症状的痛经。PD以寒凝血瘀型为主,多发生在月经前和月经期间,具有发病率高、病程长和反复发作等特点,其发病原因和机制尚未阐明,与女性机体内分泌因素、机体钙离子浓度和遗传因素等有关。PD痉挛性等疼痛严重干扰患者正常生活,易造成患者焦虑、抑郁等负面情绪^[1]。目前临床上常采用前列腺素合成酶抑制剂类药物治疗^[2],布洛芬缓释胶囊属于此类药物,其见效快、药效持续时间长、疗效好。但其使用会造成肝肾功能损伤、胃肠道反应和皮疹等不良反应,且长期服用会产生耐药性,无法达到满意止痛效果^[3]。中医药治疗具有不良反应少,疗效显著等优点。目前有研究表明,中成药联合前列腺素抑制剂治疗PD,安全有效^[4]。温经汤处方出自《金匮要略》,是由山萸肉、麦冬、当归等组成,可降低血液黏稠度,治疗月经不调、痛经等^[5]。血小板活化因子(PAF)是多功能生物活性的磷脂递质,可活化并聚集血小板,导致血液黏度增高,引发机体血栓^[6]。 β -内啡肽由阿黑皮素神经元和 β -促脂解素分泌的作用于机体生理功能并产生内源性镇痛功效的多肽^[7]。本文研究温经汤对寒凝血瘀型PD患者血清PAF以及 β -内啡肽影响,旨在探究PD发病机制,为临床治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本研究已获得黑龙江中医药大学附属第二医院伦理委员会批准(批号 20160112)和患者及其家属知情同意,选取 2016 年 3 月至 2017 年 12 月该院收治的 120 例寒凝血瘀型 PD 患者为研究对象,按随机数字法被分成对照组和观察组,各 60 例。对照组已婚 23 人,未婚 29 人,离婚 8 人;平均年龄(30.5 ± 3.7)岁;病程(3.5 ± 0.9)年;月经周

期(28.9 ± 2.7)d。观察组已婚 25 人,未婚 28 人,离婚 7 人;平均年龄(30.3 ± 3.8)岁;病程(3.4 ± 1.0)年;月经周期(29.3 ± 2.8)d。研究期间,对照组和观察组均无脱落现象。两组患者年龄、病程、婚姻状况、月经周期等一般资料,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准根据《妇产科学》^[8]的相关诊断标准确定,经期或经行前后小腹疼痛,疼痛程度不一;B 超、妇科检查排除盆腔器质性病变。

中医诊断标准根据《中医妇科学》^[9]及《中药新药临床研究指导原则》标准纳入,主证为经期或经行前后出现周期规律性小腹疼痛,疼痛拒按,得热痛减;次证为经色暗有瘀块,肢冷畏寒;舌脉为舌黯苔白,脉沉紧,中医辨证属寒凝血瘀型。

1.3 纳入标准 所有患者确诊为寒凝血瘀型原发性痛经;年龄 18~40 周岁;近 1 个月内未使用布洛芬缓释胶囊和温经汤;患者对本研究知情同意并签署同意书。

1.4 排除标准 肝、肾等重要器官功能受损严重的患者;并发患有恶性肿瘤患者;对研究药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;不配合者。

1.5 治疗方法 两组患者均给予运动疗法、饮食控制等一般治疗。对照组患者痛经疼痛发作时服用布洛芬缓释胶囊(中美天津史克制药有限公司,国药准字 H10900089,0.3 g/粒),1 粒/次,2 次/d。观察组患者月经前 5 d 及经期服温经汤,温经汤组成为山萸肉和麦冬各 9 g;当归、川芎、白芍、人参片、桂枝、阿胶、生姜、牡丹皮、甘草片和清半夏各 6 g,由本院中药房提供,并经黑龙江中医药大学药学院都晓伟教授鉴定为正品,由本院制剂室代煎。每日 1 剂,早晚 2 次服用,疼痛加重时加服布洛芬缓释胶囊,

剂量同对照组。两组患者治疗周期均为 3 个月经周期。

1.6 观察指标

1.6.1 痛经症状积分 治疗前和治疗后采用痛经症状积分^[10-11]评估两组患者痛经程度。判定标准,积分 0~7 分为轻度痛经;积分 8~13 分为中度痛经;积分 >14 分为重度痛经。

1.6.2 临床疗效 评判标准采用《中药新药临床研究指导原则》。患者痛经症状积分为治愈,痛经症状完全消失,痛经症状积分为 0;显效,痛经症状得到显著改善,痛经症状积分降至治疗前 1/2 以上,可不服用止痛药;好转,痛经症状有所缓解,且积分降至治疗前 1/2~3/4,服用止痛药能正常工作生活;无效,痛经症状基本无改善,痛经症状积分降低幅度 <1/4,需定期定量服用止痛药物。

1.6.3 血清 PAF 和 β -内啡肽表达水平 分别于患者治疗前及治疗结束后采集患者空腹肘静脉血约 4 mL,采用 Allegray 64R Centrifuge 型离心机(美国 Beckman 公司),以 2 500 $r \cdot min^{-1}$ 离心 15 min,取血清, -50 °C 液氮条件下保存,备用。应用酶联免疫吸附法(ELISA)对血清 PAF(南京海克尔生物科技有限公司,批号 SBJ-H1758)和 β -内啡肽(南京海克尔生物科技有限公司,批号 SBJ-H0217)进行检测。

1.6.4 安全性评价 记录治疗期间患者发生的不良反应事件,并分析其与药物间的相关性,对于严重不良反应患者,进行肝、肾功能检测。

1.6.5 复发情况 记录每名患者经期时间,半年后电话随访,记录患者治疗后痛经情况,以痛经症状积分 >8 分为复发标准。

1.7 统计学分析 数据处理采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料以例(%)的形式表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内行配对 *t* 检验,组间行独立 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者痛经症状积分 与本组治疗前比较,两组患者治疗后痛经症状评分均明显降低($P < 0.05$);治疗后,观察组患者评分低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗结束后,观察组患者总有效率 95.00%,对照组患者总有效率 83.33%,观察组高于对照组($\chi^2 = 4.227, P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者血清 PAF 和 β -内啡肽水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组患者血清 PAF 水平均

表 1 两组患者痛经症状评分($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 1 Comparison of dysmenorrhea symptom scores in patients between two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	治疗前	治疗后
观察	9.28 ± 1.78	$2.37 \pm 0.78^{1,2)}$
对照	9.19 ± 1.69	$4.78 \pm 0.65^{1)}$

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3,4 同)。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of treatment between two groups

组别	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
观察	25	19	13	3	95.00 ¹⁾
对照	13	19	18	10	83.33

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

明显下降,血清 β -内啡肽水平明显升高($P < 0.05$);治疗后,与对照组比较,观察组患者血清 PAF 水平明显下降,血清 β -内啡肽水平明显升高($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者血清 PAF, β -内啡肽水平比较($\bar{x} \pm s, n = 60$)

Table 3 Comparison of serum levels of PAF, β -endorphin between patients in two groups($\bar{x} \pm s, n = 60$)

组别	时间	PAF	β -内啡肽
观察	治疗前	15.67 ± 1.68	151.11 ± 13.36
	治疗后	$10.86 \pm 0.95^{1,2)}$	$197.23 \pm 14.18^{1,2)}$
对照	治疗前	15.79 ± 1.48	149.88 ± 7.83
	治疗后	$13.01 \pm 1.39^{1)}$	$167.18 \pm 9.81^{1)}$

2.4 两组患者安全性评价 研究期间,观察组患者有 4 例出现恶心、腹泻或头晕症状,对照组患者有 2 例出现肠胃气胀、轻度消化不良症状,以上不良反应均为轻度,分析为布洛芬缓释胶囊引起,未见温经汤相关不良反应。两组患者均无严重不良反应。

2.5 两组患者复发情况 半年后随访,观察组患者复发 3 例,复发率为 5%;对照组复发 18 例,复发率为 30%。观察组复发率与对照组相比显著降低($\chi^2 = 12.987, P < 0.01$)。

3 讨论

从中医角度来看,痛经发病部位在冲任、子宫,有寒热虚实之分,以寒凝血瘀最为常见,临床表现为四肢寒冷、面色青白、舌苔发白和经期下腹痉挛性疼痛等,且伴随头痛、腹泻和腰腿痛等并发症^[12]。若未及时有效治疗,长期疼痛使患者负面情绪加重,影响生活质量甚至生命安全。目前关于 PD 治疗,

西医常用避孕药、前列腺素合成酶抑制剂等药物止痛,此类方法能迅速起效,止痛效果好,是治疗 PD 基础方法^[13]。布洛芬缓释胶囊是临床常用的前列腺素合成酶抑制剂,可抑制环氧酶而降低前列腺素生成,缓解因前列腺素所致的组织充血、肿胀及周围神经痛等症状。但单用布洛芬治疗疗效不理想,且机体易产生耐药性^[14]。中医研究表明,寒凝血瘀痛经是寒邪侵袭人体造成机体经络筋脉收缩而痉挛产生疼痛感,气血运行不通畅,导致壅滞不通,形成“不通则痛”的状态。温经汤方剂中吴茱萸、桂枝可温经散寒,通利血脉;当归、川芎可活血祛瘀,养血调经;牡丹皮也具有活血散瘀功效;阿胶可养血止血,滋阴润燥;白芍味酸苦,可养血敛阴,柔肝止痛;麦冬味甘苦,能养阴清热。人参片、甘草片有益气健脾、阳生阴长和气旺血充的功效;清半夏、生姜能通降胃气,辅助其他药物祛瘀调经;甘草在方剂中起调和作用,为使药。诸药合用,共同发挥养血调肝、温经散寒、活血化瘀和滋阴润燥等功能^[15]。

目前临床有大量研究证实温经汤联合布洛芬等止痛药治疗 PD 疗效显著^[4]。本研究结果显示,治疗疗程结束后,两组患者痛经症状评分均显著下降,且观察组患者评分均低于对照组。进一步比较两组治疗临床疗效,观察组患者总有效率明显高于对照组。提示温经汤联合布洛芬能有效缓解患者痛经程度,提高临床治疗有效率。分析认为,布洛芬缓释胶囊通过作用于环氧化酶受体达到抑制酶活性,从而下调前列腺素合成的作用,进而达到止痛抗炎的作用,此外药物缓释结构可持续镇痛,避免多次给药,患者依从性好。温经汤方剂中各组分君臣佐使,共同发挥活血化瘀、暖宫驱寒和养血调经等功效。二者作用机制不同,联合使用能产生协同作用提高疗效,持续产生镇痛功效。路帅^[16]研究证实,温经汤联合布洛芬可缓解痛经症状程度,明显提高治疗疗效,与本文结果和前文分析一致。

现代医学研究表明,PD 的发病机制与前列腺素,PAF 和 β -内啡肽等分泌紊乱息息相关。血清 PAF 不仅具有血小板活化功效,可有效调控血管舒张压、血管通透性和改善血流动力学等^[17-18],而且还是机体炎性因子,可调节花生四烯酸和炎症相关通路的表达,激发体内炎症^[6]。马堃等^[19]指出,PD 患者血清 PAF 水平异常增高,且水平伴随病情进展而变化。 β -内啡肽是机体内源性镇痛的物质,参与调节生殖内分泌系统功能,并在下丘脑-垂体中枢系统调控中发挥积极功效^[7]。此外, β -内啡肽与机体

免疫功能密切相关。李倩等^[17]研究表明 β -内啡肽是调节女性生殖系统的神经递质,可直接参与并保持子宫神经系统内分泌环境稳态。当女性体内 β -内啡肽浓度减少,机体调控子宫正常功能的能力会相对下降。本文观察组血清 PAF 水平明显低于对照组,观察组患者 β -内啡肽含量与对照组相比显著上调。提示温经汤联合布洛芬缓释胶囊能有效抑制血清 PAF 释放,增加 β -内啡肽表达,缓解患者疼痛程度,改善临床症状,优化患者生活质量。分析认为寒凝血瘀痛经发作时,一方面子宫肌肉活动频率增强,扰乱子宫正常的收缩功能,进而降低子宫血流量导致子宫缺血引发痛经,而 β -内啡肽作用于子宫靶器官,其浓度降低,调节子宫程度降低,进一步引发疼痛;另一方面,PAF 释放减少,引发血瘀,加重病情。布洛芬可抑制前列腺素合成,修复子宫收缩功能,改善子宫内血流动力学,缓解疼痛,此外布洛芬作为非甾体抗炎药可有效抑制机体炎症因子 PAF 的分泌。研究表明,布洛芬中枢镇痛机制与 β -内啡肽水平上调有关。而在对照组基础上联用温经汤,可温经散寒、活血化瘀和滋阴润燥^[20]。方剂中吴茱萸具有抗炎镇痛、拮抗血小板团聚和保护心血管等作用^[21];桂枝具有抗炎、镇痛、调节内分泌、提高免疫力等作用^[22];当归、川芎和牡丹皮具有改善血液循环抗凝血并能抑制血小板聚集^[23];阿胶和白芍除了提高机体补血功能,还可增强机体免疫功能^[24-25]。方剂中各组分君臣佐使共同发挥拮抗血小板团聚和抗炎作用,进而下调 PAF 水平,缓解患者痛经症状;温经汤能有效提升机体免疫功能,上调 β -内啡肽浓度。

综上所述,温经汤治疗寒凝血瘀型原发性痛经能有效降低痛经症状积分,改善临床症状,降低血清 PAF 水平和上调 β -内啡肽浓度,减少复发率,改善患者生活质量,值得推广。

[参考文献]

- [1] WEI S Y, CHAO H T, TU C H, et al. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea [J]. Pain, 2016, 157(1):92-102.
- [2] Thabet E M, Elsdandy A M, Battecha K H, et al. High-intensity laser therapy versus pulsed electromagnetic field in the treatment of primary dysmenorrhea [J]. J Phys Ther Sci, 2017, 29(10): 1742-1748.
- [3] Sutherland M R, Yoder B A, McCurnin D, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm

- baboon kidney [J]. Am J Physiol Renal, 2016, 302 (10):F1286.
- [4] 郭小红, 慕丽红. 郁芍汤联合布洛芬治疗原发性痛经的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 634-635.
- [5] 仇娅慧, 王艳娜, 路凤阳, 等. 浅谈《金匮要略》温经汤的临床运用[J]. 四川中医, 2017, 35(12):25-27.
- [6] Shukla S D, Muller H K, Latham R, et al. Platelet-activating factor receptor (PAFr) is upregulated in small airways and alveoli of smokers and COPD patients [J]. Respirology, 2016, 21(3):504-510.
- [7] 蒋希荣, 任路. 电针疗法对围绝经期抑郁症模型大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴及 β -内啡肽的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8):1923-1925.
- [8] 谢幸. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018;139.
- [9] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2017;131.
- [10] 丁海霞, 彭凤娣, 张小花, 等. 少腹逐瘀汤加减联合郑氏“热补针法”治疗子宫腺肌病相关疼痛的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15):142-147.
- [11] 冯辉, 藏莉, 张德重. 少腹逐瘀汤加减治疗子宫腺肌病痛经的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(2):114-117.
- [12] 张龙梅, 黄震州, 杜晓萍, 等. 黄海波治疗痛经经验案隅[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(5):105-106.
- [13] LIU P, DUAN J, HUA Y, et al. Effects of Xiang-Fu-Si-Wu decoction and its main components for dysmenorrhea on uterus contraction [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(2):591-597.
- [14] JING C, GE J, GUO B, et al. Nanofibrous polylactide composite scaffolds with electroactivity and sustained release capacity for tissue engineering [J]. J Mater Chem B, 2016, 4(14):2477-2485.
- [15] GAO L, JIA C, ZHANG H, et al. Wenjing decoction (herbal medicine) for the treatment of primary dysmenorrhea: a systematic review and Meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(4):679-689.
- [16] 路帅. 温经汤口服配合中药热奄包外用治疗寒凝血瘀型原发性痛经疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5):465-467, 508.
- [17] 李倩, 谢萍, 白春霞, 等. 复方金铃四逆四物失笑散治疗实验性原发性痛经的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9):1087-1090.
- [18] 杨爱萍, 陈群. 原发性痛经患者瘀血舌象与血小板活化因子及血小板活化因子乙酰水解酶关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3):331-333.
- [19] 马堃, 陈燕霞, 王艳英. 定坤丹对寒凝血瘀型痛经患者血清 GPF2 α , ET, PAF 及子宫动脉血流动力学的影响[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23):4474-4480.
- [20] 奉远航, 柴小青, 余琪, 等. 非甾体抗炎药用于术后镇痛对血浆 β -内啡肽影响的 Meta 分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(4):265-268.
- [21] 裴杨溢, 徐盛涛, 徐进宜. 吴茱萸碱类衍生物的生物活性研究进展[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 221-226.
- [22] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [23] 代国方, 杜廷海. 益气活血中药膏方对冠脉支架植入术后气虚血瘀证患者支架内再狭窄的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(9):1733-1736.
- [24] 张飘飘, 阎晓丹, 杜鹏程, 等. 阿胶的化学成分及其药理毒理学研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(9): 95-97.
- [25] 朱映黎, 王林元, 赵丹萍, 等. 茜草内酯苷、茜草苷对血虚免疫抑制小鼠的补血作用及机制[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(3):204-207.

[责任编辑 张丰丰]